

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA

ANO LETIVO 2016/2017

**DEFINIÇÃO, PREVENÇÃO, TERAPÊUTICA E *FOLLOW UP* DE  
CARDIOTOXICIDADE EM MULHERES COM NEOPLASIA PRIMÁRIA DA  
MAMA SUBMETIDAS A TERAPÊUTICA COM ANTRACICLINAS:  
*ESTUDO DELPHI***

**MAFALDA OLIVEIRA MARTINS**

Aluna do sexto ano do Mestrado Integrado em Medicina 2016/2017  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira número 228, 4050-313, Porto, Portugal  
mim11193@icbas.up.pt

Orientadora:

**Dra. Filomena da Assunção Gomes Oliveira**

Assistente Hospitalar Graduada em Cardiologia  
Centro Hospitalar Universitário do Porto – Hospital Geral de Santo António  
Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Co-Orientador:

**Professor Rui Magalhães**

Professor Auxiliar do Departamento de Estudo de Populações Instituto de Ciências Biomédicas  
Abel Salazar – Universidade do Porto  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira número 228, 4050-313, Porto, Portugal

PORTO, JUNHO DE 2017

## ÍNDICE

---

Resumo.....	4
<i>Abstract</i> .....	5
Introdução .....	6
Materiais e Métodos .....	7
Resultados .....	8
Discussão .....	13
Conclusão .....	16
Referências Bibliográficas .....	17
Agradecimentos .....	18
Anexos .....	19
Anexo 1: Documento de informação aos participantes.....	19
Anexo 2: Documento de consentimento informado.....	22
Anexo 3: Inquérito (fase 1) .....	24
Anexo 4: Inquérito (fase 2) .....	30
Anexo 5: Principais resultados do estudo .....	42

## ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

---

Figura 1: Algoritmo de abordagem ao doente em terapêutica com antraciclina.....	7
Figura 2: Diagrama de fluxo dos participantes no estudo .....	8
Figura 3: Fatores de risco com maior grau de discordância/ desconhecimento .....	10
Figura 4: Resultados acerca da abordagem prévia à terapêutica.....	10
Figura 5: Principais resultados relativos à periodicidade de avaliação em doentes com elevação da troponina I.....	12
Figura 6: Algoritmo de abordagem ao doente em terapêutica com antraciclina segundo os resultados do estudo.....	15
Figura 7: Hipóteses em estudo que obtiveram concordância, discordância e/ou consenso .....	42
Tabela I: Caracterização dos participantes do estudo na 1ª e 2ª fases de inquéritos.....	9
Tabela II: Análise dos tópicos de estudo sem concordância/discordância consensual .....	12

## RESUMO

---

**Introdução:** A cardiotoxicidade é atualmente a principal causa de mortalidade associada à terapêutica anti-neoplásica. A sua importância está a aumentar devido à maior sobrevivência verificada em doentes oncológicos. As antraciclinas constituem uma das terapêuticas farmacológicas mais utilizadas em mulheres com cancro da mama, condicionando reconhecido dano miocárdico. Múltiplas normas orientadoras da abordagem a estas doentes têm sido publicadas, baseadas maioritariamente na opinião de peritos, dada a escassez de informação cientificamente comprovada.

**Objetivos:** Pretende-se obter informação adicional relativa aos tópicos de maior incerteza dos consensos recentemente publicados, com o intuito de formular recomendações de aplicabilidade clínica e identificar áreas de relevo para estudos futuros.

**Metodologia:** Realizou-se um estudo multicêntrico em duas etapas sequenciais de realização de inquéritos a Oncologistas (Método *Delphi* modificado). Foram abordados a definição, prevenção, deteção e *follow up* de cardiotoxicidade no grupo de doentes supracitado.

**Resultados:** A mais recente definição de cardiotoxicidade obteve concordância total de 77% dos 18 Oncologistas em estudo, sendo consensual a inclusão de critérios sintomáticos na mesma (61% concordam totalmente). Todos reconhecem a dose cumulativa de antraciclinas >450mg/m<sup>2</sup> (ou equivalente) como um fator com relevância clínica, embora até 50% não identifique alguns fatores de risco descritos na literatura. O seguimento deve realizar-se 3, 6, e 12 meses após o término da terapêutica em caso de deteção de cardiotoxicidade ou dose cumulativa elevada, segundo pelo menos 78% dos participantes. A necessidade de educação médica complementar é consensual (94% concordam totalmente), sugerindo-se a realização de protocolos para uniformização de procedimentos. Evidencia-se a necessidade de desenvolvimento de Unidades de Cardio-Oncologia.

**Conclusões:** São identificadas áreas de consenso, desconhecimento e conflito acerca do tema em estudo, contribuindo para a orientação de investigações futuras. Realça-se a necessidade de programas educativos adicionais e o contributo do estudo na sensibilização dos participantes. São necessários estudos futuros para obtenção de resultados cientificamente comprovados.

**Palavras-chave:**

Cardiotoxicidade

Antraciclinas

Cancro da mama

Estudo *Delphi* modificado

Cardio-Oncologia

## ABSTRACT

---

**Introduction:** Cardiotoxicity is the leading cause of mortality associated with antineoplastic therapy and its importance is related to the longer survival in cancer patients. Anthracyclines are one of the pharmacological therapies most used in women with breast cancer and also recognized by causing myocardial damage. Multiple norms guiding the approach to these patients have been published, based mostly on expert opinion, given the lack of scientifically proven information.

**Objectives:** It is intended to acquire additional information on the topics of larger uncertainty of the recently published consents, to formulating recommendations of clinical applicability and to identify relevant areas for future studies.

**Methodology:** A multicenter study was carried out in two stages of oncologists surveys (the modified Delphi method). The definition, prevention, detection and follow up of cardiotoxicity were discussed.

**Results:** The most recent definition of cardiotoxicity obtained an agreement of 77% of the 18 study oncologists, and there is a consensus with the inclusion of symptomatic criteria in the same one. They all recognize the cumulative dose of anthracyclines  $>450\text{mg/m}^2$  (or equivalent) as a clinically relevant factor, although up to 50% don't identify some of the risk factors described. According to at least 78% of the participants, follow up should be performed three, six and twelve months after conclusion of therapy in case of cardiotoxicity or high cumulative dose. The need for complementary medical education is consensual among the participants (94% agree totally), suggesting the realization of protocols for procedures standardization. It is evident the need for development of Cardio-Oncology units.

**Conclusions:** Areas of consensus, lack of knowledge and conflict about this topic are identified, contributing for the guidance of future research. The need for additional educational programs is highlighted, as well as the contribution of this study to the participants' awareness. Further studies are needed to obtain scientifically proven results.

**Key words:**

Cardiotoxicity

Anthracyclines

Breast cancer

Modified Delphi Study

Cardio-Oncology

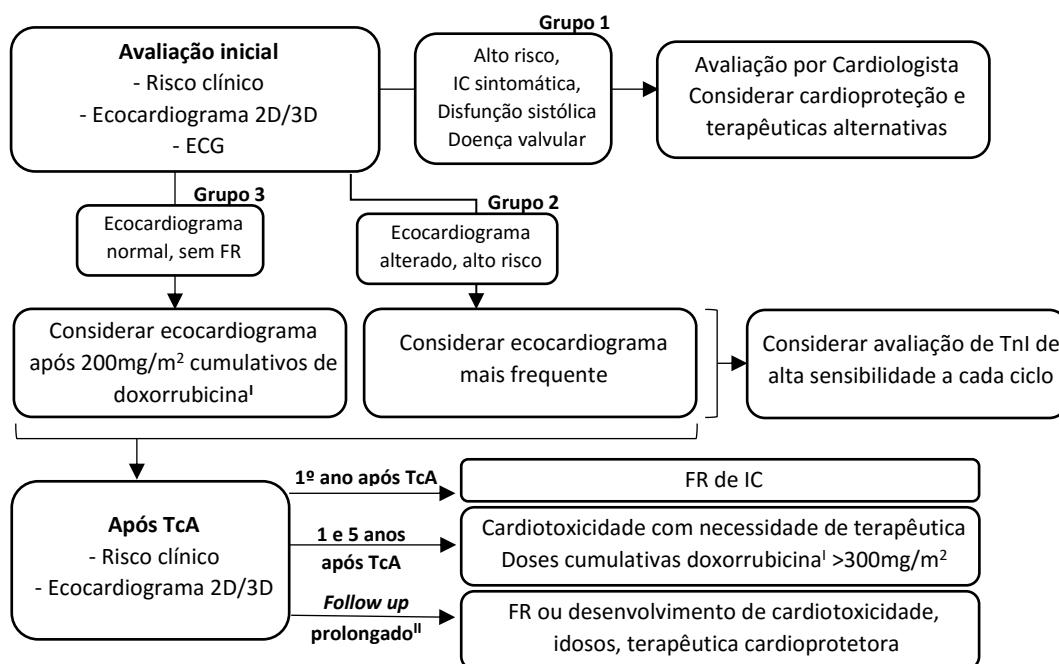
## INTRODUÇÃO

---

A cardiotoxicidade é atualmente a principal causa de mortalidade associada à terapêutica anti-neoplásica.(1) A sua importância aumentou nas últimas décadas em resultado da maior sobrevida verificada em doentes oncológicos.(1-4) A neoplasia da mama é mundialmente a mais frequente no género feminino, e em Portugal verifica-se uma taxa de incidência de 62,5/100.000 habitantes, com previsão de aumento progressivo.(1, 5)

As antraciclinas constituem uma das terapêuticas farmacológicas mais utilizadas neste grupo de doentes, com elevada eficácia.(2, 4, 6, 7) A sua utilização condiciona reconhecido dano miocárdico, direto e maioritariamente irreversível (cardiotoxicidade tipo I), decorrente da formação de espécies reativas de oxigénio e peroxidação lipídica da membrana celular. (1, 2, 4, 6-10) A sua ocorrência depende da dose cumulativa de antraciclinas, que constitui o principal fator de risco (FR) para o seu desenvolvimento.(1, 2, 4, 6-10) Outros FR reconhecidos incluem a administração em bólus endovenoso, associação a outros agentes como trastuzumab, ciclofosfamida e/ou paclitaxel, realização de radioterapia torácica (RT) prévia ou concomitante, período de tempo desde a conclusão do ciclo de quimioterapia prévio, idade (<18 ou >65 anos), etnia negra, presença de fatores de risco cardiovasculares (FRCV) ou doença cardíaca prévia, insuficiência renal, hepatopatia, hemocromatose, hipocalcemia ou hipomagnesémia.(2, 4, 6, 7, 11) A cardiotoxicidade resultante caracteriza-se sobretudo pela diminuição progressiva da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), em 98% dos casos de forma assintomática durante o primeiro ano após terapêutica (toxicidade precoce), segundo o reportado em estudos recentes.(6, 7, 12) Esta é a forma com maior relevância clínica.(4, 6) A insuficiência cardíaca (IC) congestiva verifica-se em 5% das doentes expostas a dose mediana cumulativa de 400mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina.(6, 13) Menos frequentemente, pode ocorrer cardiotoxicidade aguda (<1% dos casos, geralmente reversível) ou tardia (em mediana 7 anos após a terapêutica).(6, 10)

Estima-se que a mortalidade entre doentes oncológicos que desenvolvem cardiotoxicidade seja superior a 60% aos 2 anos.(2, 7) O seu impacto clínico pode ser diminuído através da deteção e terapêutica precoces.(2, 7) Nesse âmbito, múltiplas normas orientadoras têm sido recentemente publicadas, baseadas maioritariamente na opinião de peritos, dada a escassez de informação cientificamente comprovada.(6, 8, 14) Na figura 1 são esquematizadas as principais orientações estabelecidas em duas diretrizes recentes.(6, 14) Segundo as mesmas, a avaliação do risco cardiovascular prévia ao início da terapêutica deve realizar-se em todos os doentes e incluir: história clínica, exame físico e avaliação da função cardíaca basal.(6, 8, 14) Esta última deve ser realizada com eletrocardiograma (ECG) e avaliação da FEVE, preferencialmente através de ecocardiografia tridimensional (6, 8) ou bidimensional (14). Deve considerar-se a avaliação de biomarcadores cardíacos.(6-8) Alguns estudos sugerem a avaliação da troponina I (TnI) de alta sensibilidade a cada ciclo.(4, 6) Embora esta abordagem não seja consensual, considera-se que a sua elevação de novo pode predizer disfunção ventricular esquerda subsequente e maior risco de cardiotoxicidade, com possível benefício de medidas preventivas.(6) O alto risco clínico é determinado pelo número e severidade dos fatores de risco presentes, dado não estarem descritos *scores* validados.(4, 6) Os doentes do Grupo 1 (figura 1) devem ser avaliados em consulta de grupo multidisciplinar. A avaliação da função cardíaca deve ser repetida no final da terapêutica com antraciclinas (TcA).(6) Reavaliações adicionais devem ser consideradas, como apresentado na figura 1.(6, 14) Doentes que desenvolvem cardiotoxicidade parecem ter vantagem prognóstica quando iniciam precocemente terapêutica combinada com Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) e  $\beta$ -bloqueador, dado que têm elevado risco de desenvolver IC.(6)



**Figura 1:** Algoritmo de abordagem ao doente em terapêutica com antraciclina (TcA) segundo as principais orientações estabelecidas em duas diretrizes recentes.(6, 14) I: ou equivalente; II: grupo de doentes que parece ter maior benefício; ECG: eletrocardiograma; TnI: troponina I; FR: fatores de risco; IC: insuficiência cardíaca; 2D: bidimensional; 3D: tridimensional.

Foram identificados, nas mesmas diretrizes, tópicos de maior incerteza, sobre os quais se pretende obter informação adicional. Como objetivo final, pretende-se elaborar um conjunto de recomendações de aplicabilidade clínica de acordo com as informações recolhidas, assim como identificar áreas de relevo para estudos futuros.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Desenho e local do estudo

Trata-se de um estudo transversal multicêntrico, desenvolvido com base no Método *Delphi* modificado e constituído por duas etapas sequenciais de realização de inquéritos.

Foram inicialmente contactados o Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-Porto), Hospital Pedro Hispano (HPH), Hospital de São João e Centro Hospitalar Gaia/ Espinho. A realização do estudo foi aceite pelo CHUP, IPO-Porto e HPH. Os inquéritos foram aplicados presencialmente aos Oncologistas com experiência em terapêutica de mulheres com cancro da mama dos referidos Centros Hospitalares (critério de elegibilidade para o estudo). Foram excluídos do estudo Oncologistas sem experiência em terapêutica de mulheres com cancro da mama.

O questionário *Delphi* foi construído após identificação dos principais tópicos em dúvida nas recomendações de abordagem de este grupo de pacientes, e é constituído por afirmações acerca da definição, fatores de risco, prevenção e deteção precoce de cardiotoxicidade. Os participantes foram questionados acerca do grau de concordância/relevância das afirmações

apresentadas em escala de *Likert* com sete categorias de resposta: (1) discordo totalmente; (2) discordo; (3) discordo parcialmente; (4) sem opinião/ desconheço; (5) concordo parcialmente; (6) concordo; (7) concordo totalmente. Foram também incluídas questões para caracterização dos participantes.

Na primeira fase do estudo (02.01.17 a 24.02.17), foram entregues um documento informativo, o questionário *Delphi*, as questões para caracterização dos participantes e obtido consentimento informado (Anexos 1, 2 e 3). As informações obtidas no primeiro inquérito foram analisadas com recurso a gráficos de barras com a distribuição de frequências e fornecidas a todos os participantes (Anexo 4). Simultaneamente foi realizado um novo inquérito (27.02.17 a 21.04.17) com metodologia de elaboração semelhante ao anterior, com o propósito de aumentar o nível de consenso obtido.

O presente estudo foi validado pela Comissão de Ética dos Hospitais envolvidos. A identidade e as respostas de cada participante foram mantidas em anonimidade.

### Análise estatística

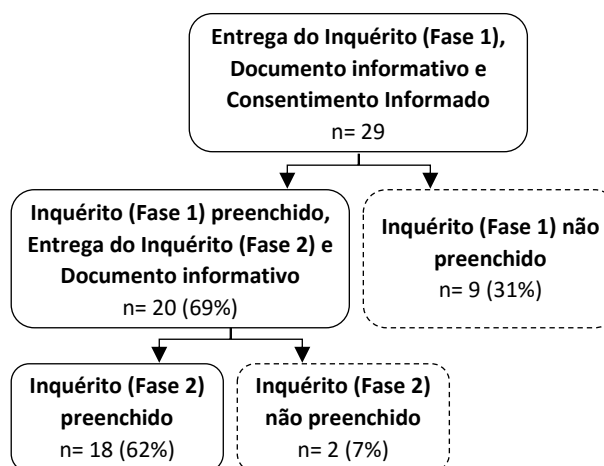
A informação obtida no presente estudo foi analisada com recurso aos programas *IBM SPSS Statistics 24®* e *Excel 2016®*. Definiu-se concordância como mediana  $\geq 6$  (15), discordância como mediana  $\leq 2$ , e consenso como intervalo interquartil  $< 1.75$  (15). Foi realizada uma análise descritiva global aplicando as definições supracitadas e posteriormente tendo em conta os parâmetros de caracterização dos participantes, através da realização de tabelas de referência cruzada. As variáveis contínuas (idade e número médio de mulheres consultadas) foram analisadas com recurso à média e desvio padrão. As restantes variáveis foram analisadas com recurso a tabelas de frequência, mediana e intervalo interquartil.

## RESULTADOS

### Participantes

O fluxo de participantes é apresentado na figura 2 e a sua caracterização é descrita na tabela I.

**Figura 2:** Diagrama de fluxo dos participantes do estudo.





**Tabela I:** Caracterização dos participantes do estudo na 1ª e 2ª fases de inquéritos.

<b>Fase de Inquéritos:</b>	<b>1ª Fase (n=20)</b>	<b>2ª Fase (n=18)</b>
<i>Idade média (desvio padrão)</i>	39,2 (9,5)	38,5 (9,3)
<i>Mulheres</i>	17 (85%)	16 (89%)
<b>Experiência em seguimento de mulheres com cancro da mama</b>		
≤5 anos	6 (30%)	6 (33%)
>5 e ≤10 anos	8 (40%)	7 (39%)
>10 anos	6 (30%)	5 (28%)
<b>Número de mulheres com cancro da mama consultadas por mês</b>		
≤5 mulheres	2 (10%)	2 (11%)
>5 e ≤10 mulheres	3 (15%)	2 (11%)
>10 mulheres	15 (75%)	14 (78%)
<i>Número médio de mulheres com cancro da mama consultadas por mês em TcA atual ou passada (desvio padrão)</i>	32,8 (34,6)	33,6 (35,6)
<i>Número médio de mulheres com cancro da mama consultadas por mês em TcA associada a trastuzumab e/ou radioterapia atual ou passada (desvio padrão)</i>	26,9 (33,2)	28,4 (35,0)

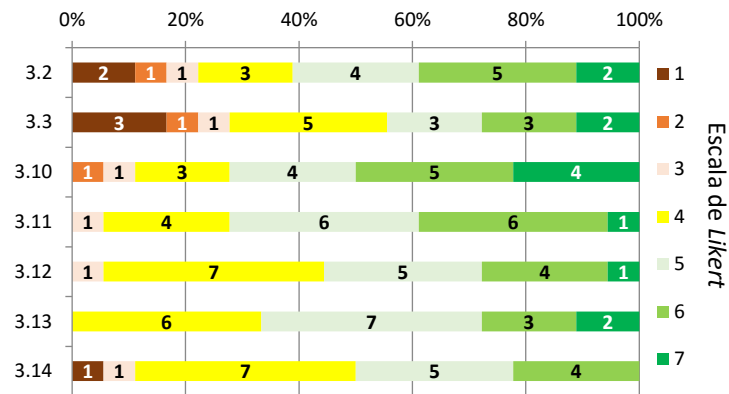
TcA: terapêutica com antraciclinas.

### Definição de cardiotoxicidade

A definição de cardiotoxicidade apresentada pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) obteve concordância total de 14 participantes (77%), verificando-se consenso relativamente à mesma.<sup>(6)</sup> A utilidade da avaliação do *strain* longitudinal global (SLG) na deteção de cardiotoxicidade é desconhecida por 15 participantes (83%), 12 dos quais desconhecem a sua disponibilidade no Centro Hospitalar em que trabalham. Respostas discordantes com a sua inclusão na definição de cardiotoxicidade foram verificadas de participantes com experiência inferior a 5 anos. Relativamente à avaliação da TnI, verifica-se elevada variabilidade de respostas. Sete participantes (39%) optam pela categoria *Likert* ≥6, 2 dos quais com experiência superior a 10 anos. É consensual a inclusão de critérios sintomáticos na definição de cardiotoxicidade (11 concordam totalmente [61%]). A informação encontra-se representada graficamente no Anexo 5.

### Fatores de risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade

Todos os participantes reconhecem a dose cumulativa de TcA >450mg/m<sup>2</sup> (ou equivalente) como um fator com relevância clínica, 14 (78%) dos quais na categoria de *Likert* 7 (consensual). Os fatores reconhecidos com maior relevância clínica (reconhecida por todos os participantes de forma consensual e apresentando *Likert* ≥6 em ≥89%) são: associação a outros agentes de terapêutica oncológica, realização de RT prévia ou concomitante, idade <18 ou >65 anos e presença de FRCV ou doença cardíaca prévia. Os dois últimos são reconhecidos por todos com relevância máxima (*Likert* 7). É consensualmente aceite que a etnia negra e o período de tempo decorrido desde a conclusão da quimioterapia prévia têm relevância clínica parcial. Vários fatores descritos apresentam níveis importantes de respostas discordantes/desconhecimento (figura 3). A informação encontra-se adicionalmente representada graficamente no Anexo 5.

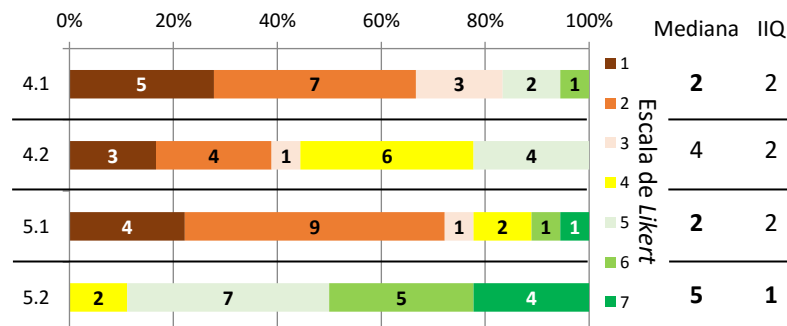


**Figura 3:** Fatores de risco com maior grau de respostas discordantes/ desconhecimento. 3.2: dose de TcA por ciclo; 3.3: terapêutica com antraciclinas em bólus endovenoso; 3.10: insuficiência renal; 3.11: hepatopatia; 3.12: hemocromatose; 3.13: hipocalcemia/ hipomagnesemia; 3.14: etnia negra. O número de respostas é apresentado em cada barra. Escala de *Likert*: (1) discordo totalmente; (2) discordo; (3) discordo parcialmente; (4) sem opinião/ desconheço; (5) concordo parcialmente; (6) concordo; (7) concordo totalmente.

#### Abordagem prévia à TcA

Os principais resultados encontram-se representados na figura 4 e na Tabela II. Verifica-se discordância relativamente à avaliação por Cardiologista em doentes de baixo risco, sendo *Likert* 2 a resposta mais frequente [7 participantes (39%)]. Todos os participantes que concordam com a mesma têm experiência inferior a 10 anos. Os 7 participantes que consultam >50 pacientes mensalmente em TcA discordam com esta avaliação.

Relativamente ao doseamento da TnI, todas as respostas concordantes são parciais (*Likert* 5). Quatro dos 7 Oncologistas que optam por *Likert* ≤2 têm experiência superior a 10 anos. Quanto à utilização de fármacos cardioprotetores em doentes de baixo risco, 9 (50%) participantes optam por *Likert* 2 (incluindo-se neste grupo os 5 participantes com experiência superior a 10 anos). Cumprem-se, assim, os critérios de discordância. Verifica-se consenso com concordância parcial com a escolha de terapêuticas alternativas às antraciclinas em caso de alto risco de cardiotoxicidade [7 participantes (39%) optam por *Likert* 5, 4 dos quais com experiência superior a 10 anos].



**Figura 4:** Resultados acerca da abordagem prévia à terapêutica com antraciclinas (TcA). 4.1: Incluir avaliação por Cardiologista em doentes de baixo risco; 4.2: Dosear a troponina I; 5.1: Utilização de fármacos cardioprotetores em doentes com baixo risco; 5.2: Não utilizar TcA em doentes de alto risco; IIQ: intervalo interquartil. O número de respostas é apresentado em cada

barra. Escala de *Likert*: (1) discordo totalmente; (2) discordo; (3) discordo parcialmente; (4) sem opinião/ desconheço; (5) concordo parcialmente; (6) concordo; (7) concordo totalmente.

### Seguimento durante a TcA

A maioria dos participantes desconhece o momento ótimo para a avaliação da TnI, na sequência da ausência de consenso relativamente à sua implementação na definição de cardiotoxicidade. A hipótese mais aceite [3 participantes (17%) optam por *Likert* ≥6] é a avaliação prévia a cada ciclo. Os participantes que concordam/discordam com essa hipótese fazem-no maioritariamente de forma parcial (*Likert* 5 e 3, respetivamente). Não se verifica predomínio de respostas concordantes/discordantes em participantes com experiência superior a 10 anos.

Em caso de anormalidades na ecocardiografia transtorácica (ETT) ou FR detetados verifica-se concordância com a avaliação clínica a cada ciclo de TcA [hipótese mais aceite, verificando-se 14 (78%) respostas *Likert* ≥6]. Os participantes concordam também com a avaliação com ETT e ECG 3 meses após o início da TcA e posteriormente a cada 3 meses. Em nenhum dos casos se verifica consenso. Em doentes sem FR para cardiotoxicidade e ecocardiografia normal, a hipótese mais aceite [12 participantes (67%) optam por *Likert* ≥6] é a sua avaliação com ETT e ECG a cada 3 meses, cumprindo os critérios de concordância estabelecidos. Todavia, a hipótese com maior quantidade de respostas *Likert* ≥6 de indivíduos com experiência de pelo menos 10 anos é a avaliação clínica a cada 3 meses durante a TcA. Verifica-se também concordância com a avaliação com ETT e ECG 3 meses após o início da TcA. A informação encontra-se representada graficamente no Anexo 5 e avaliação adicional é apresentada na Tabela II.

### Seguimento após o término da TcA

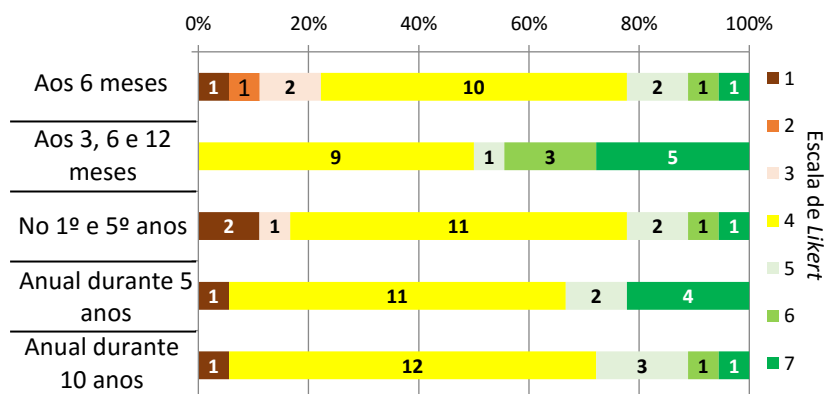
A maioria do Painel *Delphi* [11 participantes (61%)] concorda com o seguimento de todos os doentes. Verifica-se concordância consensual [16 (89%) optam por *Likert* ≥6] com a realização de seguimento em caso de deteção de cardiotoxicidade ou dose cumulativa de TcA >450mg/m<sup>2</sup> ou equivalente. No grupo de doentes supracitado, surgem como hipóteses mais aceites a avaliação aos 3, 6 e 12 meses [14 (78%) respostas *Likert* ≥6, verificando-se consenso] e anualmente durante 5 anos [11 (61%) respostas *Likert* ≥6, sem consenso]. Todos os participantes com mais de 5 anos de experiência concordam com esta periodicidade de avaliação. Nos restantes doentes, em nenhuma hipótese se verifica consenso ou concordância. As hipóteses com maior aceitação são a avaliação aos 6 meses ou aos 3, 6 e 12 meses, esta última com maior quantidade de respostas na categoria *Likert* 7 (28%). Na tabela II é apresentada informação adicional relativa a estas hipóteses.

Relativamente à periodicidade de avaliação após a TcA em doentes com elevação da TnI, verifica-se considerável ausência de opinião/desconhecimento, representada na figura 5. A hipótese mais aceite é a avaliação aos 3, 6 e 12 meses, que obteve 8 (44%) respostas na categoria *Likert* ≥6, 3 das quais em Oncologistas com experiência superior a 10 anos.

**Tabela II:** Análise dos tópicos de estudo sem concordância/discordância consensual.

Avaliação da doente:	>10 anos de experiência se <i>Likert</i> ≥ 6	Resposta mais frequente (% de respostas)
5.2. Não utilizar TcA em doentes de alto risco	1 (11%)	5 (39%)
6.1.1. Dosear Tnl antes de cada ciclo de TcA	1 (33%)	4 (39%)
6.1.3. Dosear Tnl antes/após cada ciclo de TcA e após 1 mês	1 (100%)	4 (56%)
<b>Doentes de baixo risco:</b>		
4.1. Avaliação por Cardiologista prévia à TcA	4 (33%)	2 (39%)
5.1. Fármacos cardioprotetores prévios à TcA	5 (38%)	2 (50%)
4.2. Dosear a Tnl antes da TcA	4 (57%)	4 (33%)
<b>Ecocardiografia anormal ou FR de cardiotoxicidade</b>		
6.2.1. Avaliação clínica a cada ciclo de TcA	5 (36%)	7 (44%)
6.2.4. ETT e ECG 3 meses após o início da TcA	3 (27%)	6 (39%)
6.2.5. ETT e ECG a cada 3 meses durante a TcA	0 (0%)	6 (33%)
<b>Ecocardiografia normal sem FR de cardiotoxicidade</b>		
6.2.8. Avaliação clínica a cada 3 meses durante a TcA	2 (20%)	7 (39%)
6.2.10. ETT e ECG 3 meses após o início da TcA	1 (9%)	6 (33%)
6.2.11. ETT e ECG a cada 3 meses durante a TcA	1 (8%)	6/7 (33%)
<b>Sem deteção de cardiotoxicidade e dose cumulativa de TcA ≤ 450mg/m<sup>2</sup></b>		
7.1.6. 6 meses após o término da TcA	2 (20%)	5 (22%)
7.1.7. 3, 6 e 12 meses após o término da TcA	2 (20%)	7 (28%)
<b>Elevação da Tnl</b>		
7.1.12. Avaliação aos 3, 6 e 12 meses	3 (38%)	4 (50%)
7.1.14. Avaliação anual durante 5 anos	1 (25%)	4 (61%)

As hipóteses com maior aceitação/oposição dos mesmos são avaliadas de acordo com o tempo de experiência dos participantes e as 7 categorias de resposta. TcA: terapêutica com antraciclina; Tnl: troponina I; ETT: ecocardiografia transtorácica; ECG: eletrocardiograma.



**Figura 5:** Principais resultados relativos à periodicidade de avaliação após a terapêutica com antraciclina em doentes com elevação da troponina I. O número de respostas é apresentado em cada barra. Escala de *Likert*: (1) discordo totalmente; (2) discordo; (3) discordo parcialmente; (4) sem opinião/ desconheço; (5) concordo parcialmente; (6) concordo; (7) concordo totalmente.

## Necessidade de cooperação entre Oncologistas e Cardiologistas

Verifica-se concordância total e consensual com a necessidade de realização de protocolos para uniformização de procedimentos. Verifica-se consenso relativamente à necessidade de educação médica complementar de Cardiologistas e Oncologistas acerca de cardiotoxicidade da terapêutica oncológica e à necessidade de desenvolvimento de Unidades de Cardio-Oncologia. A necessidade de apoio de Cardiologista na avaliação CV do doente e planificação da terapêutica oncológica é reconhecida por 13 Oncologistas (72%), que optam por *Likert*  $\geq 6$  (sem consenso). A informação encontra-se representada graficamente no Anexo 5.

## DISCUSSÃO

---

Múltiplas definições de cardiotoxicidade têm sido estabelecidas.(6, 8, 14) Segundo a ESC, esta define-se pela diminuição da FEVE  $>10\%$  para valores  $<50\%$ , confirmada com repetição da avaliação após 2 a 3 semanas.(6) A concordância consensual com a mesma, estabelecida no presente estudo, vai de encontro ao verificado em estudos semelhantes.(7) Definições prévias incluem a presença de sinais ou sintomas de IC congestiva(11), o que não se verifica em consensos mais recentes, muito embora seja consensual a inclusão de critérios sintomáticos segundo o Painel *Delphi* em estudo. Várias diretrizes apontam a utilidade da avaliação do SLG, sugerindo-se que a deformação miocárdica é o parâmetro ótimo para deteção precoce de disfunção ventricular esquerda subclínica.(4, 6, 8, 13, 16) Redução  $>15\%$  comparativamente ao valor basal tem alta probabilidade de ser anormal, sugerindo risco de cardiotoxicidade.(6, 8) Importa realçar que não está comprovado o seu papel preditor de diminuição persistente da FEVE ou IC sintomática, sendo esta uma hipótese explicativa para as dúvidas e desconhecimento demonstrados relativamente a este tópico.(8) No presente grupo de profissionais, verifica-se maior conhecimento sobre o mesmo em indivíduos com maior experiência, que apresentam resposta predominantemente concordante.

As principais áreas de incerteza relativamente à utilização de TnI no âmbito estudado são a inclusão na definição de cardiotoxicidade, *timing* ótimo para a sua avaliação e o seguimento a realizar perante a deteção de alterações.(3, 6) A incerteza é reforçada pela ausência de consenso concordante/discordante relativamente às mesmas no presente estudo. Embora múltiplas diretrizes sugiram a utilidade da avaliação na TnI(4, 6, 7), essa não é a opinião do grupo de estudo. A discordância com a sua avaliação prévia à TcA é o parâmetro com opiniões mais sobreponíveis, fortalecidas por estarem presentes em grande parte dos profissionais mais experientes. Não obstante, a sua avaliação na abordagem inicial aos doentes com indicação para TcA é sugerida por consensos e estudos publicados, com vista à identificação de elevações de novo no decorrer da terapêutica.(8)

O principal FR descrito na literatura não é reconhecido com importância máxima por 4 (22%) participantes. É mais valorizada a presença de doença cardíaca prévia, também considerada de alta relevância clínica em estudos semelhantes.(7) Importa sublinhar que FR descritos na literatura (administração endovenosa em bólus(2, 11), dose por ciclo(2, 11) e insuficiência renal(6)) não são identificados como tal por até 9 (50%) Oncologistas, o que reforça a necessidade de implementação de programas educativos com o intuito de aumentar o conhecimento relativo aos mesmos. Com efeito, é consensualmente reconhecida a necessidade de educação médica complementar acerca de cardiotoxicidade da terapêutica oncológica. A

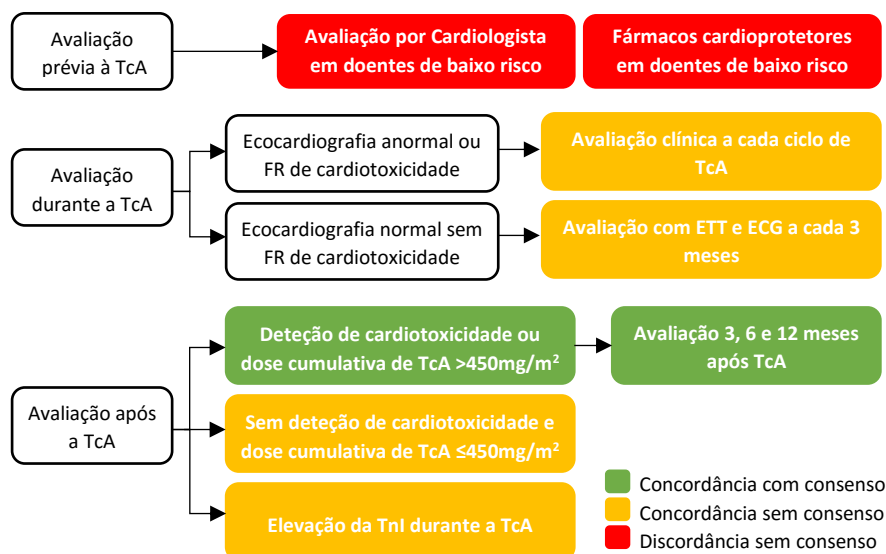
deteção precoce de FR e a sua integração na abordagem ao doente pode contribuir para a redução da ocorrência e severidade dos efeitos laterais cardiovasculares, pelo que o seu desconhecimento pode comprometer a adequada prevenção da cardiotoxicidade.(7) Discordância/desconhecimento verificados relativamente aos restantes FR podem enquadrar-se com o fato de serem menos frequentemente descritos pelos consensos mais recentes.(3, 6, 8, 11)

Embora as atuais diretrizes sugiram que se considere caso a caso a avaliação por Cardiologista em doentes de baixo risco(6, 8), verificam-se também recomendações no sentido da sua implementação em todos os doentes.(4) Esta hipótese é enquadrada pelo facto do *American College of Cardiology Foundation* e da *American Heart Association* incluírem doentes submetidos a terapêutica com antraciclina no estadio A de IC.(3, 17) Os participantes do presente estudo discordam com esta abordagem, incluindo aqueles com maior tempo de experiência e maior número mensal de mulheres consultadas.

A utilização de fármacos cardioprotetores em pacientes de baixo risco permanece atualmente controversa, com resultados divergentes em vários ensaios.(6) Estudos demonstram que a utilização de dexrazoxano, um quelante do ferro intracelular, diminui significativamente a incidência de IC, sem evidência de alteração da eficácia da terapêutica com antraciclina.(6, 13) A sua aprovação encontra-se atualmente limitada a adultos com neoplasia da mama metastizada submetidos a dose cumulativa de doxorubicina  $>300\text{mg/m}^2$ . (6, 13) Não obstante, esta limitação é atualmente questionada.(4, 18) Outros fármacos a considerar de forma preventiva incluem IECA,  $\beta$ -bloqueadores, antagonistas dos recetores da angiotensina II, estatinas e antioxidantes, embora em nenhum caso se verifique recomendações estabelecidas. (2, 8, 13) O grupo de estudo discorda com a utilização de este grupo de fármacos em doentes de baixo risco. A consideração de TcA apesar da identificação de risco de cardiotoxicidade deve incluir as particularidades da doença oncológica(4), o que permite enquadrar o consenso de concordância parcial verificado em relação a este tópico.

As hipóteses de seguimento durante a TcA que apresentam concordância enquadram-se no sugerido por investigações análogas de maior escala.(7) Verifica-se a preferência por avaliação clínica mais frequente (a cada ciclo) em doentes com ecocardiografia anormal ou FR de cardiotoxicidade comparativamente aos restantes, nos quais se sugere avaliação a cada 3 meses. A hipótese com maior aceitação por profissionais com mais de 10 anos de experiência é que esta avaliação seja clínica, enquanto que a hipótese com maior quantidade de respostas *Likert*  $\geq 6$  é que a mesma seja realizada com ETT e ECG. Não se verifica diferença significativa na periodicidade de avaliação com ETT e ECG nos dois grupos de doentes referidos, o que é comum ao verificado em outros estudos.(7)

O seguimento mais adequado posteriormente ao término da terapêutica permanece por esclarecer.(7) O consenso relativamente à necessidade de avaliação de doentes com deteção de cardiotoxicidade ou dose cumulativa de antraciclina elevada é concordante com o descrito em diretrizes recentes.(6) Com efeito, é consensualmente aceite que estes doentes devem ser avaliados 3, 6, e 12 meses após o término da TcA, verificando-se adicionalmente concordância com a reavaliação anual durante 5 anos. Sugere-se, assim, uma avaliação mais frequente e precoce do que o estabelecido em consensos recentes previamente apresentados, em concordância com outros pareceres publicados.(4, 6, 14) Peritos defendem que doentes com maior risco de cardiotoxicidade devem ser avaliados precocemente, de modo a evitar cardiotoxicidade precoce não diagnosticada.(6) Verifica-se elevada variabilidade de respostas relativamente aos doentes sem risco acrescido de cardiotoxicidade ou com elevação de TnI durante a terapêutica, pelo que não são estabelecidos consensos.



**Figura 6:** Algoritmo de abordagem de doentes em terapêutica com antraciclinas (TcA), segundo as hipóteses em estudo que obtiveram concordância consensual, e maior concordância/discordância. FR: fatores de risco; ETT: ecocardiografia transtorácica; ECG: eletrocardiograma; TnI: troponina I.

É amplamente reconhecido que a implementação de estratégias que minimizem os riscos da terapêutica com antraciclinas se encontra dependente de uma abordagem integrada da doente, que permita a planificação terapêutica ajustada às suas especificidades.(3, 7, 8, 18) A identificação precoce de pacientes em risco deve, assim, constituir um objetivo primordial da sua avaliação.(6, 7) Nesse sentido, a necessidade de cooperação entre Cardiologistas e Oncologistas é o tópico de estudo com maior concordância entre todos os participantes, à semelhança do que se verifica em estudos análogos.(7) Reforça-se, assim, a necessidade de reformulação da abordagem a este grupo de doentes. Sugere-se de forma consensual a realização de protocolos com vista à uniformização de procedimentos e o desenvolvimento de unidades de Cardio-Oncologia. Modelos de protocolos têm sido publicados de forma a que esta abordagem seja implementada na prática clínica.(19) Dado o potencial benefício na sobrevivência deste grupo de doentes com a utilização de antraciclinas, a criação de Unidades de Cardio-Oncologia tem como principal intuito estabelecer um equilíbrio aceitável com os danos cardiovasculares que se preveem com a sua utilização.(4, 18)

A escassez de informação cientificamente comprovada relativa à área em estudo, com recomendações sobretudo fundamentadas no parecer de peritos, justifica a adequação do estudo *Delphi* nesta área de conhecimento.(8, 15, 20) A utilidade deste método assenta na premissa de que a opinião de grupo é mais válida do que opiniões individuais.(15, 21) Comparativamente a debates presenciais, é eliminada a dominância de elementos individuais, permitindo a obtenção de pareceres com maior independência e de uma maior amostra, pelo que se verifica uma utilização crescente em áreas médicas.(15, 21) No método *Delphi* original, a etapa inicial do estudo inclui a realização de questões abertas com o intuito de identificar as áreas de maior relevo a serem estudadas.(20) Dado tratar-se também de uma estruturação pertinente(15), a revisão bibliográfica foi realizada pelos investigadores, segundo os moldes previamente referidos. Esta abordagem pode condicionar viés de resposta ao limitar as opções disponíveis.(15, 20, 22) O reduzido número de participantes limita a obtenção de conclusões e o estabelecimento de consensos, e a ausência de seleção aleatória não assegura a sua

representatividade. Com efeito, o tamanho da amostra é considerado um dos principais fatores com impacto na capacidade de obtenção de consensos, embora não esteja estabelecido o número ideal de participantes.(7, 23, 24) Reconhece-se que a limitação *major* de metodologias com vista à obtenção de consenso, como a presente, são os participantes incluídos, que representam as suas opiniões e viés individuais.(7)

O presente estudo permite a identificação de áreas de consenso, desconhecimento e conflito relativamente aos tópicos abordados, que se encontram em debate na atualidade, contribuindo, assim, para a orientação de investigações futuras. Permite ainda a sensibilização dos profissionais para esta temática. No global, verifica-se considerável variabilidade de respostas, o que traduz diferentes níveis de conhecimento e experiência relativamente ao tema em estudo, realçando a importância de estudos futuros. Considera-se pertinente a avaliação de uma amostra maior com adoção de métodos que garantam a representatividade da mesma, de forma a possibilitar a generalização dos resultados. Ressalva-se a necessidade de atualização futura da informação apresentada perante o surgimento de novos estudos que permitam a obtenção de resultados cientificamente comprovados baseados em ensaios clínicos.

## CONCLUSÃO

---

Apesar das reconhecidas implicações cardiovasculares da terapêutica com antraciclina, não se identificam recomendações cientificamente comprovadas generalizáveis a este grupo de doentes, contribuindo para tal os diferentes contextos clínicos nos quais se podem verificar a sua ocorrência.(4) Com o aumento de sobrevivência verificado em doentes oncológicos, a prevenção do dano cardíaco torna-se uma prioridade.(6)

São identificadas áreas de consenso, desconhecimento e conflito relativamente à temática abordada. Sugere-se de forma consensual que a definição de cardiotoxicidade inclua os parâmetros descritos pela ESC em associação a critérios sintomáticos, não incluídos nas diretrizes mais recentes. O seguimento deve realizar-se 3, 6, e 12 meses após o término da TcA, em caso de deteção de cardiotoxicidade ou doses cumulativas de  $TcA > 450 \text{mg/m}^2$  (ou equivalente), segundo a maioria dos participantes. A necessidade de cooperação entre Cardiologistas e Oncologistas é o tópico de maior consenso, sugerindo-se o desenvolvimento de unidades de Cardio-Oncologia e a realização de protocolos com vista à uniformização de procedimentos. Está descrito que a deteção precoce dos FR de cardiotoxicidade, com integração dos mesmos na abordagem ao doente, pode contribuir para a redução da ocorrência e severidade dos efeitos laterais cardiovasculares.(7) Salienta-se, assim, a necessidade de reformulação da abordagem a este grupo de doentes, sob pena de comprometimento do adequado tratamento dos mesmos. Realça-se também a necessidade de implementação de programas educativos, reconhecida consensualmente pelos participantes, e evidenciada pelo desconhecimento em relação a alguns FR de cardiotoxicidade.

Desta feita, evidencia-se, mais uma vez, a relevância do tema na atualidade, enfatizando-se o contributo da presente investigação na sensibilização dos profissionais relativamente ao mesmo. Sublinha-se também a necessidade de estudos futuros com vista à obtenção de informação cientificamente comprovada e tendo em conta a elevada variabilidade de respostas verificada.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Lancellotti P, Anker SD, Donal E, et al (2015) EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity Registry in breast cancer patients: rationale, study design, and methodology (EACVI/HFA COT Registry)--EURObservational Research Program of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 6(5):466-70.
2. Cruz M, Duarte-Rodrigues J, Campelo M (2016) Cardiotoxicity in anthracycline therapy: Prevention strategies. *Rev Port Cardiol* 35(6):359-71.
3. Madonna R, Cadeddu C, Deidda M, et al (2015) Improving the preclinical models for the study of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a Position Paper of the Italian Working Group on Drug Cardiotoxicity and Cardioprotection. *Heart Fail Rev* 20(5):621-31.
4. Spallarossa P, Maurea N, Cadeddu C, et al (2016) A recommended practical approach to the management of anthracycline-based chemotherapy cardiotoxicity. *J Cardiovasc Med* 17:e84-e92.
5. Miranda M, Portugal C, Nogueira P, et al (2016) Portugal - Doenças Oncológicas em Números - 2015. *Direção Geral de Saúde* :66.
6. Zamorano J, Muñoz D, Aboyans V, et al (2016) 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 37(36):2768–801.
7. Gavila J, Segui MA, Calvo L, et al (2016) Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study. *Clin Transl Oncol* 19(1):91-104.
8. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al (2014) Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 27(9):911-39.
9. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al (2016) Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin* 66(4):309-25.
10. Rosa GM, Gigli L, Tagliasacchi MI, et al (2016) Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Eur J Clin Invest* 46(3):264-84.
11. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al (2012) Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 23 Suppl 7:vii155-66.
12. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al (2015) Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 131(22):1981-8.
13. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, et al (2010) Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 53(2):94-104.
14. Denlinger C, King A, Morgan M, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Survivorship, Version 2.2016. [serie na internet] 2016 Set citado 19 Maio 2017. Disponível em [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/survivorship.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf)
15. Trevelyan EG, Robinson PN (2015) Delphi methodology in health research: how to do it? *European Journal of Integrative Medicine* 7(4):423-8.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37(27):2129-200.

17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 128(16):e240-327.
18. Ewer M, Gianni L, Pane F, et al (2014) Report on the international colloquium on cardio-oncology (rome, 12-14 march 2014). *Ecancermedalscience* 8:433.
19. Fiuza M, Ribeiro L, Magalhaes A, et al (2016) Organization and implementation of a cardio-oncology program. *Rev Port Cardiol* 35(9):485-94.
20. Hasson F, Keeney S, McKenna H (2000) Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 32(4):1008-15.
21. Gill FJ, Leslie GD, Grech C, et al (2013) Using a web-based survey tool to undertake a Delphi study: application for nurse education research. *Nurse Educ Today* 33(11):1322-8.
22. Sinha IP, Smyth RL, Williamson. Using the Delphi Technique to Determine Which Outcomes to Measure in Clinical Trials: Recommendations for the Future Based on a Systematic Review of Existing Studies. *PLoS Med.* [serie na internet] 2011 Jan citado 19 Maio 2017; 8(1): e1000393. Disponível em <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000393>
23. Birko S, Dove ES, Ozdemir V. Evaluation of Nine Consensus Indices in Delphi Foresight Research and Their Dependency on Delphi Survey Characteristics: A Simulation Study and Debate on Delphi Design and Interpretation. *PLoS One.* [serie na internet] 2015 Mar citado 19 Maio 2017;10(8):e0135162. Disponível em <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135162>
24. Del Barco S, Ciruelos E, Tusquets I, et al (2013) SEOM clinical guidelines for the systemic treatment of early breast cancer 2013. *Clin Transl Oncol* 15(12):1011-7.

## **AGRADECIMENTOS**

---

Agradeço aos Centros Hospitalares que autorizaram a realização do estudo e a todos os participantes do mesmo.

Realço a disponibilidade, orientação e cooperação no desenvolvimento do trabalho por parte da Dra. Filomena Oliveira, e o auxílio prestado ao longo de todo o trabalho pelo Professor Rui Magalhães.

Agradeço, por fim, a todos os familiares e amigos por todo o apoio, sem o qual a conclusão do trabalho não teria sido possível. Em particular aos meus pais e ao Emanuel, que tudo fizeram para me ajudar.

## **Anexo 1**

---

**Documento de informação aos participantes**

## **INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE**

### TEMA DO TRABALHO

Título: Definição, Prevenção, Terapêutica e *Follow Up* de Cardiotoxicidade em Mulheres com Neoplasia Primária da Mama Submetidas a Terapêutica com Antraciclina: Estudo *Delphi*

### INVESTIGADOR PRINCIPAL

Mafalda Oliveira Martins

Contacto Telefónico: 919384335

Correio Eletrónico: mafalda.om@hotmail.com

### ORIENTADOR:

Dra. Filomena da Assunção Gomes de Oliveira

Grau académico: Licenciatura em Medicina

Título profissional: Assistente Hospitalar Graduada em Cardiologia

### OBJETIVO DO PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

Pretende-se, com utilização do método Delphi modificado, a obtenção de informação acerca da definição, prevenção, terapêutica e follow up de cardiotoxicidade em mulheres com neoplasia primária da mama submetidas a terapêutica com antraciclina e avaliação do grau de consenso relativamente à mesma.

Como objetivo final, pretende-se elaborar um conjunto de recomendações de aplicabilidade clínica de acordo com as informações recolhidas, assim como identificar áreas de relevo para estudos futuros.

### METODOLOGIA:

O estudo consiste em 2 etapas sequenciais de realização de inquéritos a um grupo de Oncologistas previamente selecionado. Os participantes serão questionados acerca do grau de concordância com afirmações relativas aos principais tópicos de estudo. O inquérito inclui também questões para caracterização dos participantes, acerca da sua experiência na área de estudo e da disponibilidade de alguns métodos de avaliação cardíaca nos hospitais em que exercem funções. Após um período de tempo pré-definido, as respostas serão recolhidas e avaliadas estatisticamente e os principais resultados acerca de cada afirmação serão fornecidos a todos os participantes. Simultaneamente, será realizado um novo inquérito, semelhante ao anterior, com o intuito de aumentar o grau de consenso entre os participantes.

### INCÓMODOS RESULTANTES DA PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

Tempo ocupado no preenchimento do inquérito: cerca de 30 minutos.

## VOLUNTARIEDADE DA PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

Os participantes podem recusar-se a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto. A aceitação em participar ocorre de livre vontade.

## CONFIDENCIALIDADE

É garantido que os dados relativos à identificação dos Participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.

## APROVAÇÃO DO PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

O estudo foi realizado após aprovação do projeto de investigação pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Porto/ Instituto Português de Oncologia do Porto / Hospital Pedro Hispano.

Agradecemos desde já toda a disponibilidade para a participação no estudo.

## **Anexo 2**

---

### **Documento de consentimento informado**

**CONSENTIMENTO INFORMADO*****DEFINIÇÃO, PREVENÇÃO, TERAPÊUTICA E FOLLOW UP DE CARDIOTOXICIDADE EM MULHERES COM NEOPLASIA PRIMÁRIA DA MAMA SUBMETIDAS A TERAPÊUTICA COM ANTRACICLINAS: ESTUDO DELPHI***

Eu, abaixo-assinado \_\_\_\_\_ (NOME COMPLETO DO INDIVÍDUO PARTICIPANTE DO ESTUDO):

Fui informado de que o Estudo de Investigação acima mencionado se destina à obtenção de informação acerca da definição, prevenção, terapêutica e follow up de cardiotoxicidade em mulheres com neoplasia primária da mama submetidas a terapêutica com antraciclinas e avaliação do grau de consenso relativamente à mesma.

Sei que neste estudo está prevista a realização de questionários tendo-me sido explicado em que consistem. Foi-me garantido que os dados relativos à identificação dos Participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto.

Compreendi a informação que me foi dada, tive oportunidade de fazer perguntas e as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado.

Também autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo o anonimato.

Nome do Participante no estudo

Data

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Assinatura

\_\_\_\_\_

Nome do Investigador Responsável

Data

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Assinatura

\_\_\_\_\_

## **Anexo 3**

---

**Inquérito (fase 1)**



## Inquérito (Fase 1)

### 1. Caracterização dos participantes e do Centro Hospitalar (resposta livre/ seleção de uma opção)

1.1. Idade: \_\_\_\_\_ (valor numérico em anos)

1.2. Género: ☐ feminino ☐ masculino

1.3. Tempo médio de experiência em tratamento/seguimento de mulheres com cancro da mama:

☐ ≤5 anos ☐ >5 e ≤10 anos ☐ >10 anos

1.4. Número médio de mulheres com cancro da mama consultadas por mês:

☐ ≤5 ☐ >5 e ≤10 ☐ >10

1.5. Número médio de mulheres com cancro da mama que consulta por mês em terapêutica com antraciclina (TcA) atual ou passada: \_\_\_\_\_ (valor numérico)

1.6. Número médio de mulheres com cancro da mama que consulta por mês que realizaram terapêutica com antraciclina (TcA) associada a trastuzumab (TcT) e/ou radioterapia (RT) atual ou passada: \_\_\_\_\_ (valor numérico)

1.7. Disponibilidade dos exames complementares de diagnóstico no Centro hospitalar em que trabalha:

	Disponível	Indisponível	Desconhece
1. Ecocardiografia transtorácica:			
1.1. Bidimensional, <i>doppler</i> pulsado, contínuo, tecidual.			
1.2. Ecocardiografia tridimensional.			
1.3. <i>Strain</i> e <i>speckle tracking</i> .			
2. Ecocardiografia de <i>stress</i> .			
3. Ventriculografia com radionuclídeos.			
4. Ressonância magnética cardíaca.			
5. Troponinas cardíacas.			
6. Biópsia endomiocárdia.			

***À luz das mais recentes diretrizes europeias acerca de cardiotoxicidade associada à terapêutica com antraciclina, permanecem ainda várias questões por esclarecer. Em adição às recomendações estabelecidas, são de seguida abordados vários tópicos que se pretendem clarificar, através da recolha da opinião de um conjunto de Médicos Oncologistas. Pretende-se recolher a opinião acerca do que considera ser o mais adequado na ausência de limitações logísticas, e não saber o que é realizado no hospital em que exerce funções.***

**Refira o grau de concordância com as afirmações apresentadas (selecionar apenas uma opção, de acordo com a legenda apresentada).**

2. A definição de cardiotoxicidade tem sido reformulada por vários consensos de peritos. Refira o grau de concordância com as seguintes opções:

**Legenda:** 1-Discordo totalmente ; 2- Discordo; 3- Discordo parcialmente ; 4- Sem opinião/ Desconheço;  
5- Concordo parcialmente;6- Concordo; 7- Concordo totalmente.

	1	2	3	4	5	6	7
2.1. Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) >10% para valores <50% (valor normal de referência para ecocardiografia bidimensional com avaliação pela técnica biplana modificada de <i>Simpson</i> ), confirmada com repetição da avaliação após 2 a 3 semanas.							
2.2. Redução do <i>strain</i> longitudinal global > -15%, confirmada com repetição da avaliação após 2 a 3 semanas.							
2.3. Elevação de marcadores de necrose miocárdica [troponina I (TnI)].							
2.4. Redução do <i>strain</i> longitudinal global > -15%, confirmada com repetição da avaliação após 2 a 3 semanas associada à avaliação de marcadores analíticos, com utilização da TnI.							
2.5.Associação de sinais/sintomas de Insuficiência Cardíaca (IC) com pelo menos um dos critérios supracitados.							

3. Quais os fatores de risco com relevância para o desenvolvimento de cardiotoxicidade:

**Legenda:** 1-Discordo totalmente ; 2- Discordo; 3- Discordo parcialmente ; 4- Sem opinião/Desconheço;  
5- Concordo parcialmente; 6- Concordo; 7- Concordo totalmente.

Relacionados com a terapêutica	1	2	3	4	5	6	7
Dose cumulativa de TcA >450mg/m <sup>2</sup> (ou equivalente).							
Dose de TcA por ciclo.							
Administração de TcA intravenosa em bólus.							
Associação a outros agentes na terapêutica oncológica, como trastuzumab, ciclofosfamida e/ou paclitaxel.							
Realização de RT torácica prévia ou concomitante.							
Período de tempo decorrido desde a conclusão da quimioterapia prévia.							

Relacionados com a doente	1	2	3	4	5	6	7
Idade de maior vulnerabilidade (<18 ou >65 anos).							
Presença de fatores de risco cardiovasculares (FRCV).							
Doença cardíaca prévia.							
Insuficiência renal.							
Hepatopatia.							
Hemocromatose.							
Distúrbios eletrolíticos: hipocalcemia ou hipomagnesémia.							
Etnia negra.							

#### 4. Avaliação cardiovascular (CV) prévia à TcA:

**Legenda:** 1-Discordo totalmente ; 2- Discordo; 3- Discordo parcialmente ; 4- Sem opinião/Desconheço;  
5- Concordo parcialmente;6- Concordo; 7- Concordo totalmente.

	1	2	3	4	5	6	7
Incluir avaliação por Cardiologista em doentes de baixo risco .							
Dosear a Tnl.							

#### 5. Prevenção da cardiotoxicidade prévia ao início da TcA:

**Legenda:** 1-Discordo totalmente; 2- Discordo; 3- Discordo parcialmente ; 4- Sem opinião/Desconheço;  
5- Concordo parcialmente; 6- Concordo; 7- Concordo totalmente.

	1	2	3	4	5	6	7
Utilização de fármacos cardioprotetores em doentes com baixo risco de cardiotoxicidade.							
Não utilização de TcA em doentes com alto risco de cardiotoxicidade.							

#### 6. Seguimento CV durante a TcA:

##### 6.1. Doseamento da Tnl durante a TcA:

**Legenda:** 1-Discordo totalmente; 2- Discordo; 3- Discordo parcialmente ; 4- Sem opinião/Desconheço;  
5- Concordo parcialmente; 6- Concordo; 7- Concordo totalmente.

	1	2	3	4	5	6	7
Dosear a Tnl prévia a cada ciclo de TcA.							
Dosear a Tnl nas 24h após realização cada ciclo de TcA.							
Doseamentos múltiplos da Tnl a cada ciclo de TcA (antes ou após a TcA e um mês depois).							

##### 6.2. Periodicidade e estratégias de avaliação:

<b>Doentes com ecocardiografia anormal ou FR de cardiotoxicidade</b>	1	2	3	4	5	6	7
Avaliação clínica a cada ciclo de TcA.							
Avaliação clínica a cada 3 meses durante a TcA.							
Avaliação clínica antes de cada ciclo de TcA se dose cumulativa de antraciclinas $\geq 240\text{mg/m}^2$ (ou equivalente).							
Avaliação com ecocardiografia transtorácica (ETT) e ECG 3 meses após o início da TcA.							
Avaliação com ETT e ECG a cada 3 meses durante a TcA.							
Avaliação com ETT e ECG a cada 3 meses após dose cumulativa de doxorubicina $\geq 200\text{mg/m}^2$ (ou equivalente).							

<b>Doentes com ecocardiografia normal sem FR de cardiotoxicidade</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Avaliação clínica a cada ciclo de TcA.							
Avaliação clínica a cada 3 meses durante a TcA.							
Avaliação clínica antes de cada ciclo de TcA se dose cumulativa de antraciclinas $\geq 240\text{mg/m}^2$ (ou equivalente).							
Avaliação com ETT e ECG 3 meses após o início da TcA.							
Avaliação com ETT e ECG a cada 3 meses durante a TcA.							
Avaliação com ETT e ECG a cada 3 meses após dose cumulativa de doxorubicina $\geq 200\text{mg/m}^2$ (ou equivalente).							

## 7. Seguimento CV após TcA:

**Legenda:** 1-Discordo totalmente ; 2- Discordo; 3- Discordo parcialmente ; 4- Sem opinião/Desconheço; 5- Concordo parcialmente; 6- Concordo; 7- Concordo totalmente.

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Realizar seguimento em todos os doentes.							
Realizar seguimento se deteção de cardiotoxicidade durante a TcA ou doses cumulativas de TcA $>450\text{mg/m}^2$ .							
Realizar seguimento se elevação da TnI durante a TcA							

### 7.1. Periodicidade da avaliação das doentes após TcA:

<b>Doentes com deteção de cardiotoxicidade ou dose cumulativa de TcA <math>&gt;450\text{mg/m}^2</math></b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Avaliar a doente 6 meses após o término da TcA.							
Avaliar a doente 3, 6 e 12 meses após o término da TcA.							
Avaliar a doente 1 e 5 anos após o término da TcA.							
Avaliar a doente anualmente durante 5 anos após o término da TcA.							
Avaliar a doente anualmente durante 10 anos após o término da TcA.							

<b>Doentes sem deteção de cardiotoxicidade e dose cumulativa de TcA <math>\leq 450\text{mg/m}^2</math></b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Avaliar a doente 6 meses após o término da TcA.							
Avaliar a doente 3, 6 e 12 meses após o término da TcA.							
Avaliar a doente 1 e 5 anos após o término da TcA.							
Avaliar a doente anualmente durante 5 anos após o término da TcA.							
Avaliar a doente anualmente durante 10 anos após o término da TcA.							

<b>Doentes com elevação da TnI durante a TcA</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Avaliar a doente 6 meses após o término da TcA.							
Avaliar a doente 3, 6 e 12 meses após o término da TcA.							
Avaliar a doente 1 e 5 anos após o término da TcA.							
Avaliar a doente anualmente durante 5 anos após o término da TcA.							
Avaliar a doente anualmente durante 10 anos após o término da TcA.							

#### 8. Necessidade de cooperação entre oncologistas e cardiologistas:

**Legenda:** 1-Discordo totalmente ; 2- Discordo; 3- Discordo parcialmente ; 4- Sem opinião; 5- Concordo parcialmente; 6- Concordo; 7- Concordo totalmente.

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Necessidade de apoio de cardiologista na avaliação CV do doente e planificação da terapêutica oncológica.							
Necessidade de educação médica complementar de cardiologistas e oncologistas acerca de cardiotoxicidade da terapêutica oncológica.							
Necessidade de realização de protocolos para uniformização de procedimentos.							
Necessidade de desenvolver unidades de cardio-oncologia.							

## **Anexo 4**

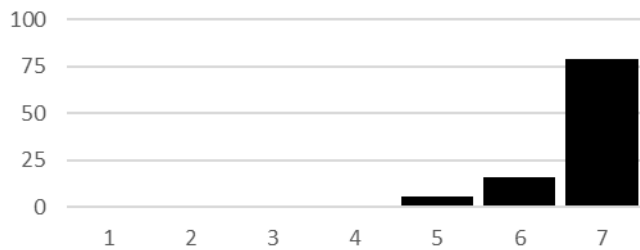
---

**Inquérito (fase 2)**

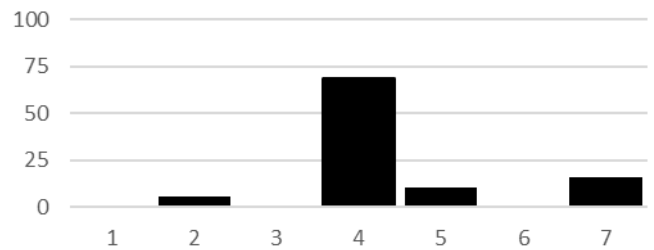
Nome: \_\_\_\_\_

(Esta folha será destacada após recolha do inquérito)

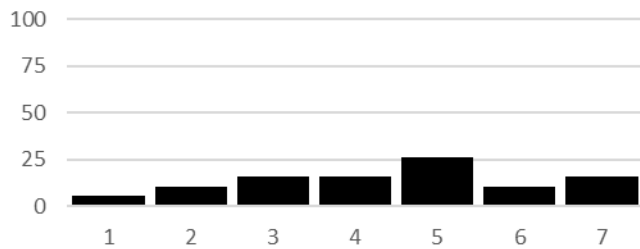
**Questão 2.1**



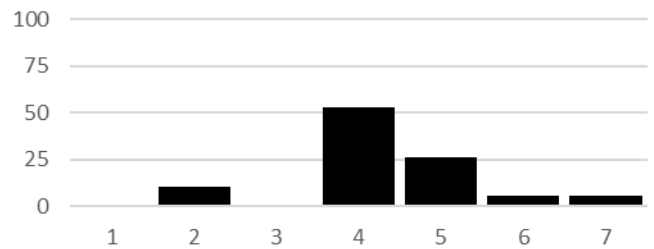
**Questão 2.2**



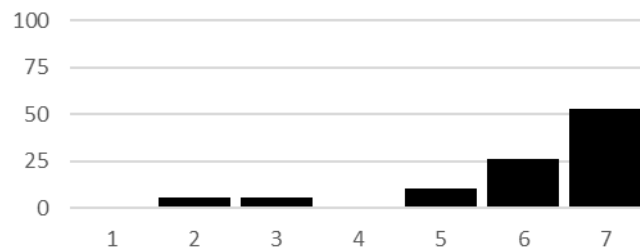
**Questão 2.3**



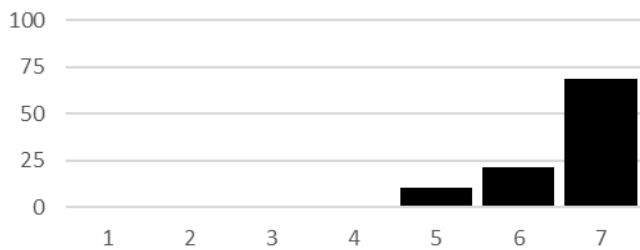
**Questão 2.4**



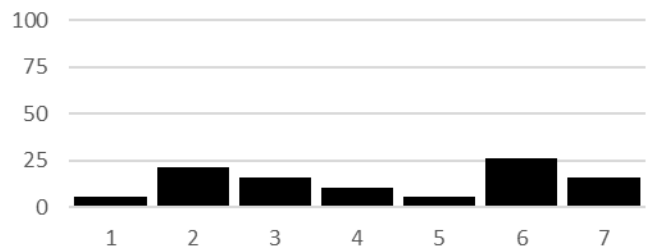
**Questão 2.5**



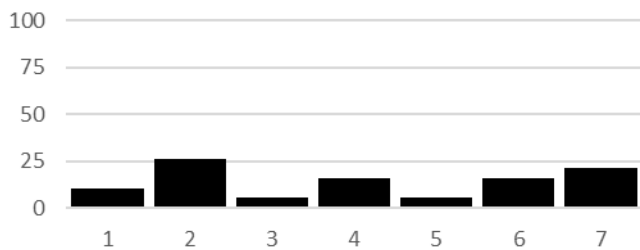
**Questão 3.1**



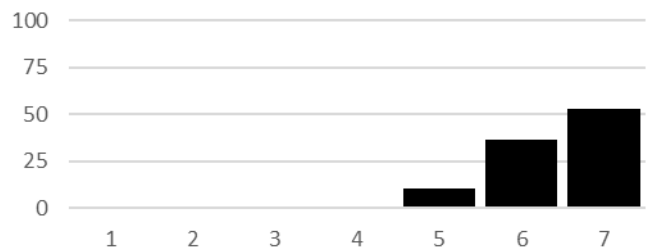
**Questão 3.2**



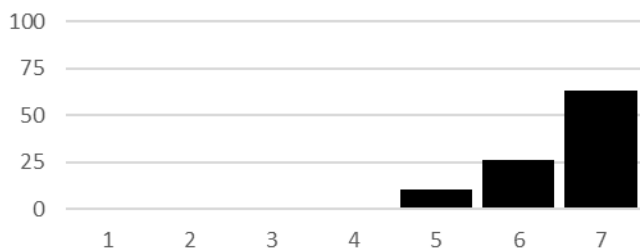
**Questão 3.3**



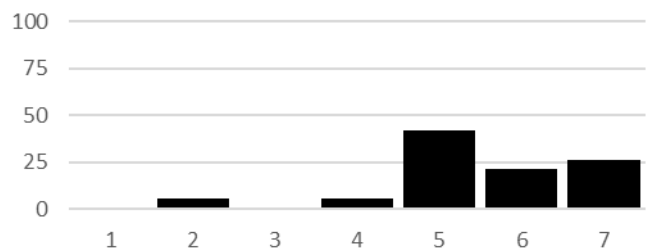
**Questão 3.4**



**Questão 3.5**



**Questão 3.6**





## INQUÉRITO (Fase 2)

*À luz das mais recentes diretrizes europeias acerca de cardiotoxicidade associada à terapêutica com antraciclina, permanecem ainda várias questões por esclarecer. Em adição às recomendações estabelecidas, são de seguida abordados vários tópicos que se pretendem clarificar, através da recolha da opinião de um conjunto de Médicos Oncologistas. Pretende-se recolher a opinião acerca do que considera ser o mais adequado na ausência de limitações logísticas, e não saber o que é realizado no hospital em que exerce funções.*

Refira o grau de concordância com as afirmações apresentadas (selecionar apenas uma opção, de acordo com a legenda apresentada).

2. A definição de cardiotoxicidade tem sido reformulada por vários consensos de peritos. Refira o grau de concordância com as seguintes opções:

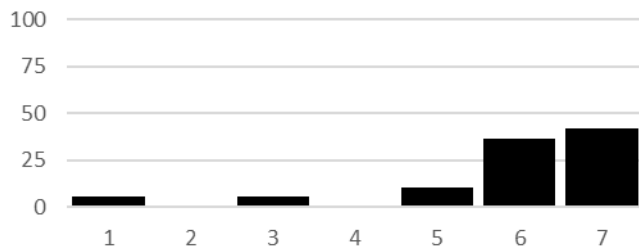
**Legenda:** 1-Discordo totalmente; 2- Discordo; 3- Discordo parcialmente ; 4- Sem opinião/ Desconheço;  
5- Concordo parcialmente; 6- Concordo; 7- Concordo totalmente.

	1	2	3	4	5	6	7
<b>2.1.</b> Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) >10% para valores <50% (valor normal de referência para ecocardiografia bidimensional com avaliação pela técnica biplana modificada de <i>Simpson</i> ), confirmada com repetição da avaliação após 2 a 3 semanas.							
<b>2.2.</b> Redução do <i>strain</i> longitudinal global > -15%, confirmada com repetição da avaliação após 2 a 3 semanas.							
<b>2.3.</b> Elevação de marcadores de necrose miocárdica [troponina I (TnI)].							
<b>2.4.</b> Redução do <i>strain</i> longitudinal global > -15%, confirmada com repetição da avaliação após 2 a 3 semanas associada à avaliação de marcadores analíticos, com utilização da TnI.							
<b>2.5.</b> Associação de sinais/sintomas de Insuficiência Cardíaca (IC) com pelo menos um dos critérios supracitados.							

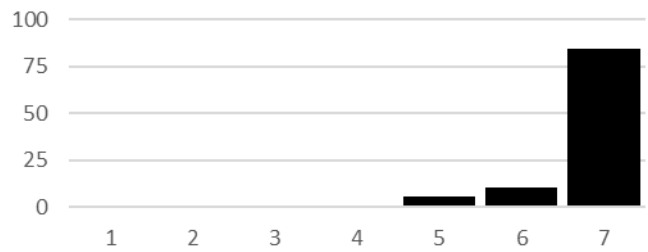
3. Quais os fatores de risco com relevância para o desenvolvimento de cardiotoxicidade:

Relacionados com a terapêutica	1	2	3	4	5	6	7
<b>3.1.</b> Dose cumulativa de TcA >450mg/m <sup>2</sup> (ou equivalente).							
<b>3.2.</b> Dose de TcA por ciclo.							
<b>3.3.</b> Administração de TcA intravenosa em bólus.							
<b>3.4.</b> Associação a outros agentes na terapêutica oncológica, como trastuzumab, ciclofosfamida e/ou paclitaxel.							
<b>3.5.</b> Realização de RT torácica prévia ou concomitante.							
<b>3.6.</b> Período de tempo decorrido desde a conclusão da quimioterapia prévia.							

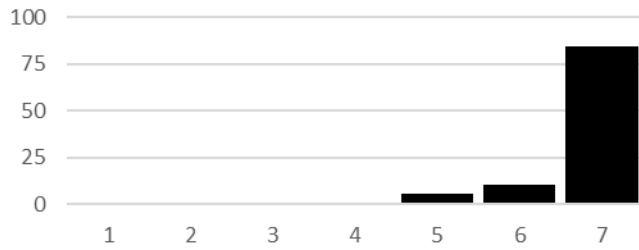
**Questão 3.7**



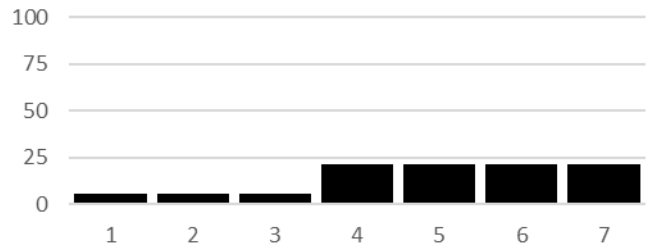
**Questão 3.8**



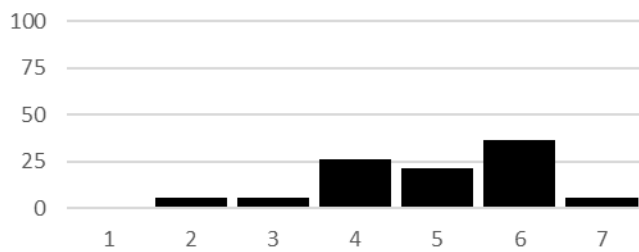
**Questão 3.9**



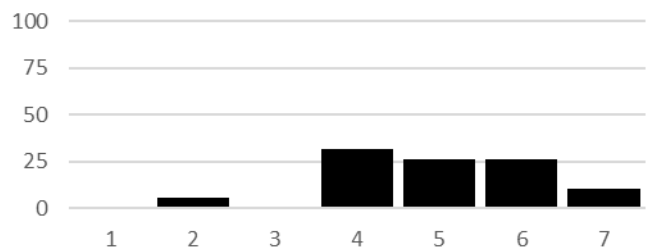
**Questão 3.10**



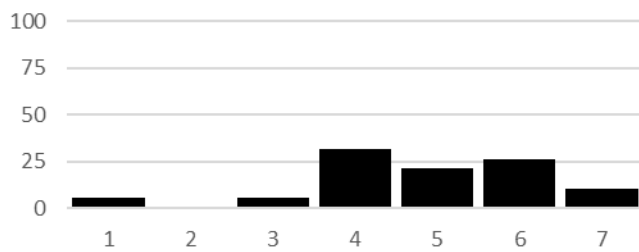
**Questão 3.11**



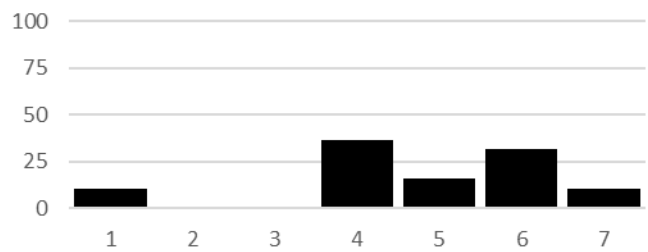
**Questão 3.12**



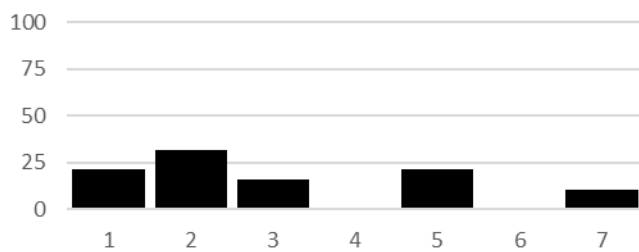
**Questão 3.13**



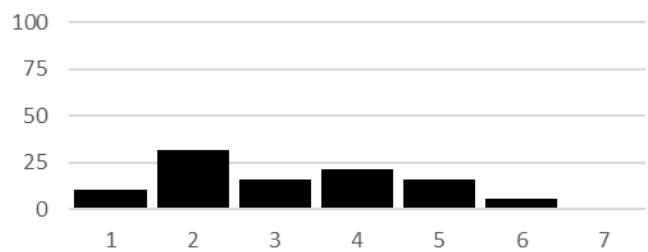
**Questão 3.14**



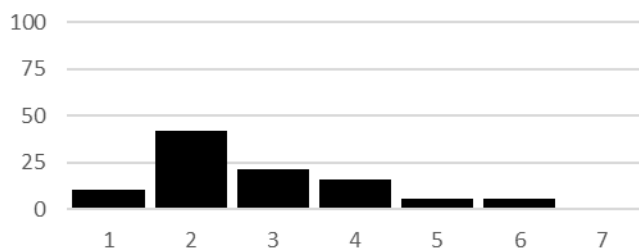
**Questão 4.1**



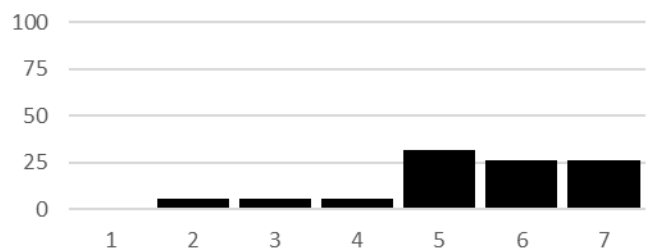
**Questão 4.2**



**Questão 5.1**



**Questão 5.2**



**Legenda:** 1-Discordo totalmente ; 2- Discordo; 3- Discordo parcialmente ; 4- Sem opinião/Desconheço;  
5- Concordo parcialmente; 6- Concordo; 7- Concordo totalmente.

Relacionados com a doente	1	2	3	4	5	6	7
<b>3.7.</b> Idade de maior vulnerabilidade (<18 ou >65 anos).							
<b>3.8.</b> Presença de fatores de risco cardiovasculares (FRCV).							
<b>3.9.</b> Doença cardíaca prévia.							
<b>3.10.</b> Insuficiência renal.							
<b>3.11.</b> Hepatopatia.							
<b>3.12.</b> Hemocromatose.							
<b>3.13.</b> Distúrbios eletrolíticos: hipocalcemia ou hipomagnesémia.							
<b>3.14.</b> Etnia negra.							

4. Avaliação cardiovascular (CV) prévia à TcA:

	1	2	3	4	5	6	7
<b>4.1.</b> Incluir avaliação por Cardiologista em doentes de baixo risco .							
<b>4.2.</b> Dosear a Tnl.							

5. Prevenção da cardiotoxicidade prévia ao início da TcA:

	1	2	3	4	5	6	7
<b>5.1.</b> Utilização de fármacos cardioprotetores em doentes com baixo risco de cardiotoxicidade.							
<b>5.2.</b> Não utilização de TcA em doentes com alto risco de cardiotoxicidade.							



## 6. Seguimento CV durante a TcA:

### 6.1.Doseamento da Tnl durante a TcA:

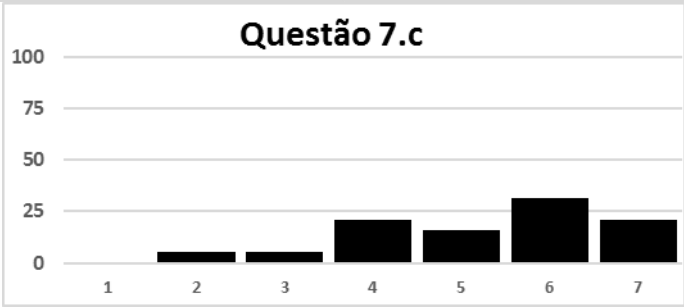
**Legenda:** 1-Discordo totalmente ; 2- Discordo; 3- Discordo parcialmente ; 4- Sem opinião/Desconheço;  
5- Concordo parcialmente; 6- Concordo; 7- Concordo totalmente.

	1	2	3	4	5	6	7
<b>6.1.1.</b> Dosear a Tnl prévia a cada ciclo de TcA.							
<b>6.1.2.</b> Dosear a Tnl nas 24h após realização cada ciclo de TcA.							
<b>6.1.3.</b> Doseamentos múltiplos da Tnl a cada ciclo de TcA (antes ou após a TcA e um mês depois).							

### 6.2.Periodicidade e estratégias de avaliação:

<b>Doentes com ecocardiografia anormal ou FR de cardiotoxicidade</b>	1	2	3	4	5	6	7
<b>6.2.1.</b> Avaliação clínica a cada ciclo de TcA.							
<b>6.2.2.</b> Avaliação clínica a cada 3 meses durante a TcA.							
<b>6.2.3.</b> Avaliação clínica antes de cada ciclo de TcA se dose cumulativa de antraciclinas $\geq 240\text{mg/m}^2$ (ou equivalente).							
<b>6.2.4.</b> Avaliação com ecocardiografia transtorácica (ETT) e ECG 3 meses após o início da TcA.							
<b>6.2.5.</b> Avaliação com ETT e ECG a cada 3 meses durante a TcA.							
<b>6.2.6.</b> Avaliação com ETT e ECG a cada 3 meses após dose cumulativa de doxirubicina $\geq 200\text{mg/m}^2$ (ou equivalente).							

<b>Doentes com ecocardiografia normal sem FR de cardiotoxicidade</b>	1	2	3	4	5	6	7
<b>6.2.7.</b> Avaliação clínica a cada ciclo de TcA.							
<b>6.2.8.</b> Avaliação clínica a cada 3 meses durante a TcA.							
<b>6.2.9.</b> Avaliação clínica antes de cada ciclo de TcA se dose cumulativa de antraciclinas $\geq 240\text{mg/m}^2$ (ou equivalente).							
<b>6.2.10.</b> Avaliação com ETT e ECG 3 meses após o início da TcA.							
<b>6.2.11.</b> Avaliação com ETT e ECG a cada 3 meses durante a TcA.							
<b>6.2.12.</b> Avaliação com ETT e ECG a cada 3 meses após dose cumulativa de doxirubicina $\geq 200\text{mg/m}^2$ (ou equivalente).							



## 7. Seguimento CV após TcA:

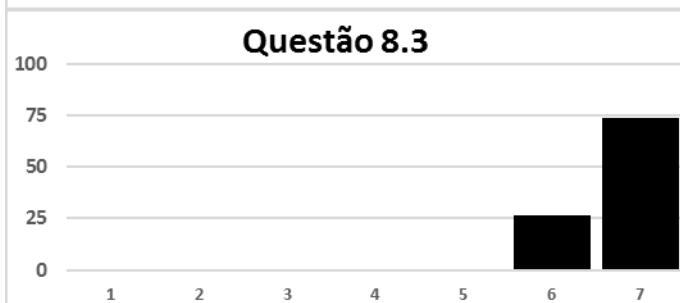
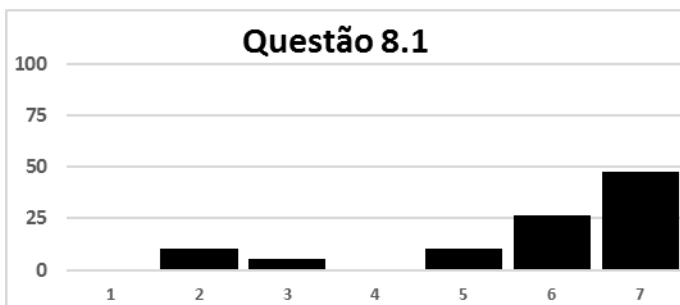
**Legenda:** 1-Discordo totalmente ; 2- Discordo; 3- Discordo parcialmente ; 4- Sem opinião; 5- Concordo parcialmente; 6- Concordo; 7- Concordo totalmente.

	1	2	3	4	5	6	7
<b>7.a.</b> Realizar seguimento em todos os doentes.							
<b>7.b.</b> Realizar seguimento se deteção de cardiotoxicidade durante a TcA ou doses cumulativas de TcA >450mg/m <sup>2</sup> .							
<b>7.c.</b> Realizar seguimento se elevação da Tnl durante a TcA							

### 7.1. Periodicidade da avaliação das doentes após TcA:

<b>Doentes com deteção de cardiotoxicidade ou dose cumulativa de TcA &gt;450mg/m<sup>2</sup></b>	1	2	3	4	5	6	7
<b>7.1.1.</b> Avaliar a doente 6 meses após o término da TcA.							
<b>7.1.2.</b> Avaliar a doente 3, 6 e 12 meses após o término da TcA.							
<b>7.1.3.</b> Avaliar a doente 1 e 5 anos após o término da TcA.							
<b>7.1.4.</b> Avaliar a doente anualmente durante 5 anos após o término da TcA.							
<b>7.1.5.</b> Avaliar a doente anualmente durante 10 anos após o término da TcA.							

<b>Doentes sem deteção de cardiotoxicidade e dose cumulativa de TcA ≤450mg/m<sup>2</sup></b>	1	2	3	4	5	6	7
<b>7.1.6.</b> Avaliar a doente 6 meses após o término da TcA.							
<b>7.1.7.</b> Avaliar a doente 3, 6 e 12 meses após o término da TcA.							
<b>7.1.8.</b> Avaliar a doente 1 e 5 anos após o término da TcA.							
<b>7.1.9.</b> Avaliar a doente anualmente durante 5 anos após o término da TcA.							
<b>7.1.10.</b> Avaliar a doente anualmente durante 10 anos após o término da TcA.							





**Legenda:** 1-Discordo totalmente ; 2- Discordo; 3- Discordo parcialmente ; 4- Sem opinião; 5- Concordo parcialmente; 6- Concordo; 7- Concordo totalmente.

<b>Doentes com elevação da TnI durante a TcA</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>7.1.11.</b> Avaliar a doente 6 meses após o término da TcA.							
<b>7.1.12.</b> Avaliar a doente 3, 6 e 12 meses após o término da TcA.							
<b>7.1.13.</b> Avaliar a doente 1 e 5 anos após o término da TcA.							
<b>7.1.14.</b> Avaliar a doente anualmente durante 5 anos após o término da TcA.							
<b>7.1.15.</b> Avaliar a doente anualmente durante 10 anos após o término da TcA.							

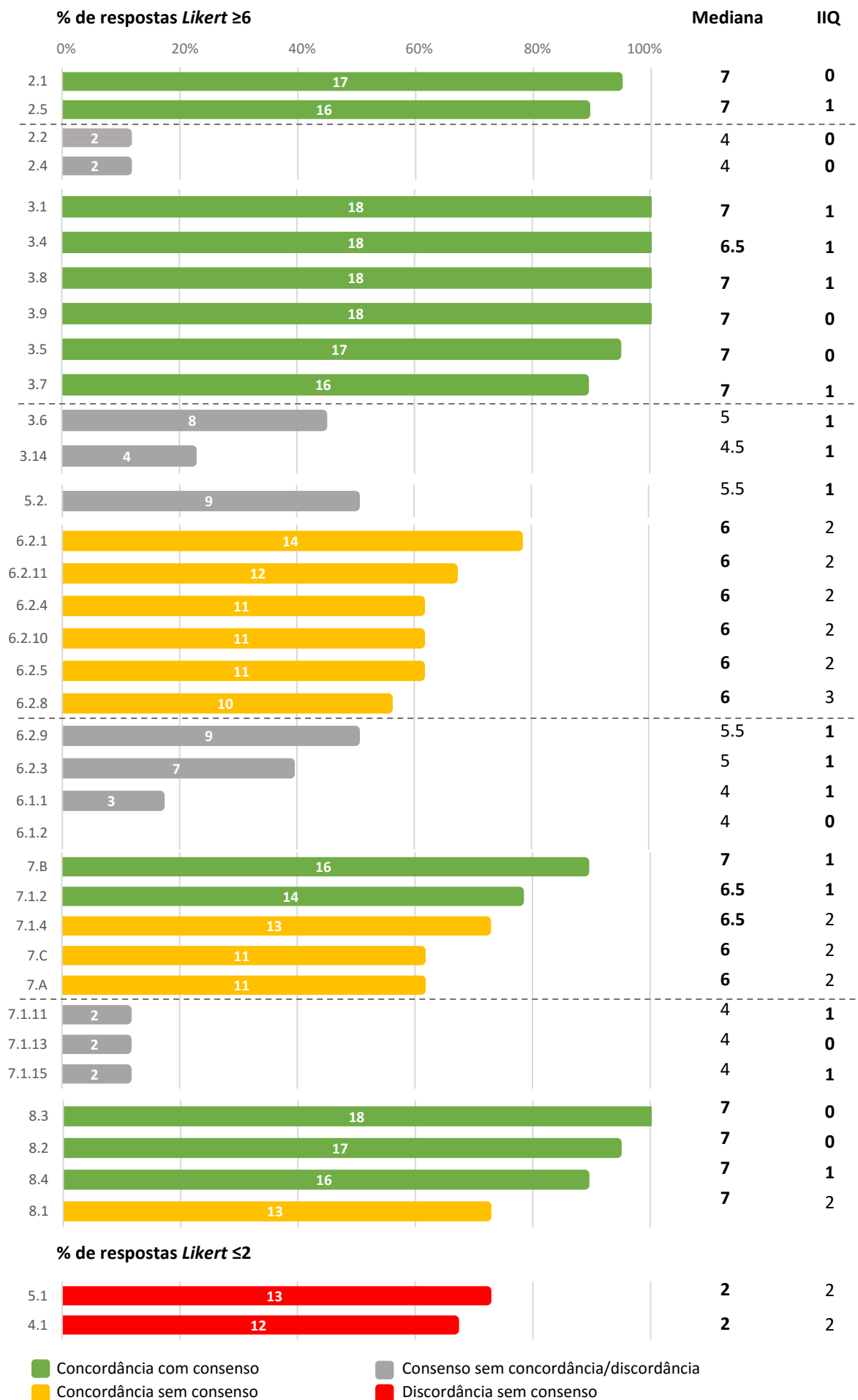
#### 8. Necessidade de cooperação entre oncologistas e cardiologistas:

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>8.1.</b> Necessidade de apoio de cardiologista na avaliação CV do doente e planificação da terapêutica oncológica.							
<b>8.2.</b> Necessidade de educação médica complementar de cardiologistas e oncologistas acerca de cardiotoxicidade da terapêutica oncológica.							
<b>8.3.</b> Necessidade de realização de protocolos para uniformização de procedimentos.							
<b>8.4.</b> Necessidade de desenvolver unidades de cardio-oncologia.							

## **Anexo 5**

---

### **Principais resultados do estudo**



**Figura 7:** Hipóteses em estudo que obtiveram concordância, discordância e/ou consenso. O número de respostas é apresentado em cada barra. IIQ: intervalo interquartil. Encontram-se realçados a negrito os valores que cumprem as definições de concordância, discordância e consenso utilizadas.

**Definição de cardiotoxicidade:**

- 2.1:** Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) >10% para valores <50% (valor normal de referência para ecocardiografia bidimensional com avaliação pela técnica biplana modificada de *Simpson*), confirmada com repetição da avaliação após 2 a 3 semanas;
- 2.2:** Redução do *strain longitudinal global* > -15%, confirmada com repetição da avaliação após 2 a 3 semanas;
- 2.4:** Redução do *strain longitudinal global* > -15%, confirmada com repetição da avaliação após 2 a 3 semanas associada à avaliação de marcadores analíticos, com utilização da troponina I (TnI);
- 2.5:** Associação de sinais/sintomas de Insuficiência Cardíaca (IC) com pelo menos um dos critérios supracitados.

**Fatores de risco de cardiotoxicidade:**

- 3.1:** Dose cumulativa de terapêutica com antraciclina (TcA) >450mg/m<sup>2</sup> (ou equivalente);
- 3.4:** Associação a outros agentes na terapêutica oncológica, como trastuzumab, ciclofosfamida e/ou paclitaxel;
- 3.5:** Realização de radioterapia torácica prévia ou concomitante;
- 3.6:** Período de tempo decorrido desde a conclusão da quimioterapia prévia;
- 3.7:** Idade de maior vulnerabilidade (<18 ou >65 anos);
- 3.8:** Presença de fatores de risco cardiovasculares (FRCV);
- 3.9:** Doença cardíaca prévia;
- 3.14:** Etnia negra.

**Avaliação cardiovascular (CV) prévia à TcA:**

- 4.1:** Incluir avaliação por Cardiologista em doentes de baixo risco.

**Prevenção da cardiotoxicidade prévia ao início da TcA:**

- 5.1:** Utilização de fármacos cardioprotetores em doentes com baixo risco de cardiotoxicidade;
- 5.2:** Não utilizar TcA em doentes com alto risco de cardiotoxicidade.

**Seguimento CV durante a TcA:**

- 6.1.1:** Dosear a TnI prévia a cada ciclo de TcA;
- 6.1.2:** Dosear a TnI nas 24h após realização cada ciclo de TcA.

**Doentes com ecocardiografia anormal ou FR de cardiotoxicidade:**

- 6.2.1:** Avaliação clínica a cada ciclo de TcA;
- 6.2.3:** Avaliação clínica antes de cada ciclo de TcA se dose cumulativa de antraciclina  $\geq 240\text{mg/m}^2$  (ou equivalente);
- 6.2.4:** Avaliação com ecocardiografia transtorácica (ETT) e ECG 3 meses após o início da TcA;
- 6.2.5:** Avaliação com ETT e ECG a cada 3 meses durante a TcA.

**Doentes com ecocardiografia normal sem FR de cardiotoxicidade:**

- 6.2.8:** Avaliação clínica a cada 3 meses durante a TcA;
- 6.2.9:** Avaliação clínica antes de cada ciclo de TcA se dose cumulativa > 450mg/m<sup>2</sup> (ou equivalente);
- 6.2.10:** Avaliação com ETT e ECG 3 meses após o início da TcA;
- 6.2.11:** Avaliação com ETT e ECG a cada 3 meses durante a TcA.

**Seguimento CV após TcA:**

- 7.A:** Realizar seguimento em todos os doentes;
- 7.B:** Realizar seguimento se deteção de cardiotoxicidade durante a TcA ou doses cumulativas de TcA >450mg/m<sup>2</sup>;
- 7.C:** Realizar seguimento se elevação da TnI durante a TcA.

**Doentes com deteção de cardiotoxicidade ou dose cumulativa de TcA >450mg/m<sup>2</sup>:**

- 7.1.2:** Avaliar a doente 3, 6 e 12 meses após o término da TcA;
- 7.1.4:** Avaliar a doente anualmente durante 5 anos após o término da TcA.

**Doentes com elevação da TnI durante a TcA**

- 7.1.11:** Avaliar a doente 6 meses após o término da TcA;
- 7.1.13:** Avaliar a doente 1 e 5 anos após o término da TcA;
- 7.1.15:** Avaliar a doente anualmente durante 10 anos após o término da TcA.

**Necessidade de cooperação entre oncologistas e cardiologistas:**

- 8.1:** Necessidade de apoio de cardiologista na avaliação CV do doente e planificação da terapêutica oncológica;
- 8.2:** Necessidade de educação médica complementar de cardiologistas e oncologistas acerca de cardiotoxicidade da terapêutica oncológica;
- 8.3:** Necessidade de realização de protocolos para uniformização de procedimentos;
- 8.4:** Necessidade de desenvolver unidades de Cardio-Oncologia.